

**Carcinome von Mamma, Cervix und Corpus Uteri
in Abhängigkeit vom Alter der Mütter bei der Geburt
der Kranken**

von

Helmut Eckert

aus

Edelfingen

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Frauenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. G. Ober

**Carcinome von Mamma, Cervix und Corpus Uteri
in Abhängigkeit vom Alter der Mütter bei der Geburt
der Kranken**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Helmut Eckert
aus
Edelfingen

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Referent Prof.Dr. med. Dördelmann

Korreferent: Prof.Dr.med.K.G.Ober

Dekan: Prof.Dr.med.W.Schiefer

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 12. 1970

Einleitung und Problematik

Im "Yale Journal of Biology and medicin" wurde 1953 ein Artikel von Strong veröffentlicht, der sich mit dem Problem des Alters der Eltern bei der Geburt späterer Krebspatienten beschäftigt.

In diesem Artikel schrieb Strong, dass der Anstieg der Carcinomorbidity und auch der Carcinommortality wahrscheinlich nicht allein mit der höheren Lebenserwartung zusammenhängt, sondern dass das mütterliche Alter bei Geburt der Nachkommen die Krebshäufigkeit dieser mit beeinflusst. Strong bezieht sich dabei auf Tierexperimente, die Bittner, Mac Dowell und Law und er selbst durchgeführt hatten. Bittner arbeitete über Adenocarcinome der Mamma, Mac Dowell und Law befassten sich mit Leukämie und Strong untersuchte chemisch induzierte Fibrosarkome. Alle diese Versuche wurden an Mäusen durchgeführt.

1961 erschien bei "J.A. Churschill", London ein Buch von L.S. Penrose mit dem Titel "Recent Advances in Human Genetics". Der Autor beschäftigt sich darin mit Mutationen und besonders mit chromosomalen Abnormitäten wie Turner Syndrom, Klinefelter Syndrom, Mongolismus und anderen.

Im Laufe seiner Betrachtungen über Mutationen macht er folgende Feststellungen: Obwohl die zeitliche Folge, in dem ein Individuum mutagenen Agentien ausgesetzt ist, sehr schwer exakt festzulegen ist, kann doch als sicher angenommen werden, dass sich diese Einflüsse mit der Zeit summieren. Beim Beispiel der Röntgenexposition ist dementsprechend die aufgenommene Dosis proportional zum Alter des Individuums. Von nicht geringem Interesse ist es festzustellen, wie viel Zeit benötigt wird, bis sich eine deutliche Mutation bei laufender Exposition nachweisen lässt, oder als Zahlenbeispiel, ob ein Kind, dessen Mutter bei seiner Geburt 40 Jahre alt ist, die doppelte Chance, ein frisch mutiertes Gen zu erben hat, als ein Kind einer 20 jährigen Mutter. Der tatsächliche Altersunterschied, der hierfür nötig ist, ist erstaunlich gering. Penrose bringt dann eine Tabelle, in der er den Altersunterschied zu der Normalbevölkerung an seltenen Krankheiten wie Eploia, Neurofibromatose und Retinoblastose, deren Ursache er auf frisch mutierte und ererbte Gene zurückführt.

Das Ergebnis ist folgendes:

Mütterliches Alter + 0,7 Jahre

Väterliches Alter + 0,8 Jahre

Weiter führt Penrose aus: Ein völlig anderes Bild ergibt sich jedoch, wenn man Skelettmutationen betrachtet und dabei von denselben

von denselben Gesichtspunkten ausgeht. Es werden folgende Krankheiten studiert: Chondrodystrophie, Akroencephalosyndactylie und Arachnodactylie. Das Ergebnis zeigt hier eindeutig, dass eine sichere Verbindung zum väterlichen Alter, aber auch zum mütterlichen besteht und der Altersunterschied wesentlich größer ist:

Mütterliches Alter + 3,6 Jahre

Väterliches Alter + 5,5 Jahre

Wieder ein anderer Einfluss muss für das Turner Syndrom verantwortlich gemacht werden. Hier ist erstaunlicherweise das väterliche Alter herabgesetzt im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, während das mütterliche erhöht ist:

Mütterliches Alter + 1,4 Jahre

Väterliches Alter + 5,4 Jahre

Ein wesentlich geringerer Altersunterschied, aber doch ein deutlicher ergibt sich für das Klinefelter Syndrom:

Mütterliches Alter + 1,1 Jahre

Väterliches Alter + 1,6 Jahre

Somit hat Penrose auf jeden Fall für Krankheiten, deren Ursachen chromosomaler Natur sind, einen Zusammenhang mit dem Alter der Eltern nachgewiesen. In wie weit man dergleichen Zusammenhänge bei Carcinomen nachweisen kann wird sich zeigen.

Die ersten, die versuchten, die Erkenntnisse bei Menschen zu verifizieren und die Beobachtungen von Penrose auch auf das Carcinom anzuwenden, waren Brian Mac Mahon und Vaun A. Newill vom Epidemiologischen Institut der Harvard University Cambridge, Massachussetts. (siehe Literaturverzeichnis)

Das erste Kapitel hat die Überschrift: Mütterliches Alter.

Das Material ~~russte~~ ^{basste} auf Untersuchungen an 4141 Kindern der Geburtsjahrgängen 1947 bis 1954, die an Leukämie, Malignomen des Nervensystems, Malignomen der Nieren, Lymphomen und anderen Carcinomen verstorben sind. Mac Mahon und Newill kommen mit nachfolgender Tabelle 1 zu folgendem Ergebnis: Die Sterblichkeit bei Leukämie bei Kindern von Müttern über 40 Jahren beträgt (bezogen auf 100 000 Lebendgeborene) 36,0 Verstorbene gegen 27,2 Verstorbene bei Kindern von Müttern unter 20 Jahren, ebenfalls auf 100 000 Lebendgeborene bezogen. Der Unterschied beträgt 8,8 Kinder und ist somit deutlich.

TABELLE 1

Die Vergleichszahlen für diese Tabelle stammen aus einer Statistik für die Gesamtbevölkerung der Amerikanischen "Neu England" und "Mittel Atlantik" Staaten.

Tabelle 1

Sterblichkeit an Malignomen nach dem Alter der Mütter
(Aus Mac Mahon und Newill, Birth Characteristics of
children dying of Malignant Neoplasms; Journal of the
national Cancer Institute, Band 28/1, Januar 1962)

Mütterl. Alter in Jahren	Leukämie	Weisse			Neger		
		Carcinome des Nervensystems	Carcinome der Nieren	Lymphome	Andere	Gesamt	Gesamt
unter 20	109	40	22	14	30	215	244
20 bis 24	575	254	105	80	121	1135	1199
25 bis 29	651	285	111	76	157	1280	1329
30 bis 34	445	184	74	53	79	835	861
35 bis 39	201	96	25	28	39	389	407
40 und mehr	52	13	12	9	10	96	101
Gesamt	2033	872	349	260	436	3950	4141
bezogen auf 100 000 Lebendgeborene							
unter 20	27,2	10,0	5,5	3,5	7,5	53,8	50,4
20 bis 24	30,5	13,5	5,6	4,2	6,4	60,2	58,4
25 bis 29	31,4	13,7	5,4	3,7	7,6	61,7	60,4
30 bis 34	33,7	13,9	5,6	4,0	6,0	63,3	62,0
35 bis 39	33,4	16,0	4,2	4,7	6,5	64,7	64,3
40 und mehr	36,0	9,0	8,3	6,2	6,9	66,5	66,4
Durchschnitt	31,6	13,6	5,4	4,0	6,8	61,5	59,9

In der Zusammenfassung schreiben Mac Mahon und Newill folgendes: Ein Zusammenhang zwischen der Leukämiemortalität und gewissen Geburtsfaktoren konnte in zweifacher Hinsicht bewiesen werden:

a) Mit dem mütterlichen Alter bei Geburt des Kindes. Hier liegt die Sterblichkeit von Kindern, deren Mütter bei ihrer Geburt älter als 40 Jahre waren, um 33 % höher als bei Kindern, deren Mütter unter 20 Jahre zählten.

Ein Zusammenhang zwischen der Sterblichkeit an Leukämie oder anderen Neoplasmen und dem Geburtsgewicht oder auch vorhergehenden Aborten bzw. Totgeburten lässt sich nicht nachweisen. Ebenfalls ist es noch nicht gelungen, für irgendeine andere Form des Carcinoms einen Zusammenhang zwischen mütterlichem Alter bei der Geburt des Patienten nachzuweisen.

Als Antwort auf diesen Satz erhält man wohl, zumindest in Bezug auf das Mütterliche Alter, eine in der Lancet im November 1965 erschienene Arbeit von Theodor Abelin vom epidemiologischen Institut der Harvard University, Boston, Massachusetts und von George K. Tokuhashi von St. Jude Kinderkrankenhaus und Sanatorium, Memphis, Tennessee. Sie arbeiteten über das Thema: Mütterliches Alter bei der Geburt des Patienten und Anfälligkeit für das Bronchialcarcinom.

Diese beiden Autoren berufen sich auf diese schon erwähnte Arbeit und schreiben: Eine Verbindung zwischen mütterlichem Alter und Erkrankungen bei oder nach der Geburt seien schon häufiger beobachtet worden. Weiter schreiben Abelin und Tokuhata folgenden, wörtlich zitierten, grundlegenden Satz: "In Kombination mit diesen Entdeckungen kann die allgemeine Hypothese aufgestellt werden, dass Personen, deren Mütter bei ihrer Geburt älter waren, eine höhere Malignomorbidität haben, als solche, deren Mütter jünger waren."

In der folgenden Studie wird diese Hypothese am Bronchialcarcinom untersucht. Weil gerade bei diesem Carcinom das Zigarettenrauchen einen wesentlichen Faktor darstellt, musste diese Tatsache nicht nur bei den Patienten sondern auch bei der Gruppe der gesunden Vergleichspersonen berücksichtigt werden. Das für die Untersuchung verwendete Krankengut bestand aus 245 stationären Patienten, und zwar ebenso zusammengesetzt hinsichtlich Alter, Geschlecht, Rasse und Lebensraum wie die 245 Vergleichspersonen. In der folgenden Tabelle 2^e zeigen Abelin und Tokuhata ihre Ergebnisse.

Abelin und Tokuhata kommen zu folgendem Ergebnis: Das Durchschnittsalter der Patienten mit ihrem histologisch gesichertem Bronchialcarcinom war $28,629 \pm 0,443$. Das der Mütter der 245

Kontrollpersonen betrug $27,420 \pm 0,422$. Das ergibt einen Altersunterschied von $1,208 \pm 0,569$ um den die Mütter älter waren, als die der gesunden.

Dieses Ergebnis darf auf Grund der geringen Zahl von Fällen und wegen der etwas undurchsichtigen Rechenmethode nicht zu voreiligen Schlüssen veranlassen. Interessant ist vor allem, dass entgegen aller Erfahrung bei Abelin und Tokuwata der grösste Altersunterschied ausgerechnet in den Spalten: "Nichtraucher" und "0 bis 10 Zigaretten täglich" liegt, also bei Personen, bei denen das Carcinom weitgehend unabhängig von den Rauchgewohnheiten auftrat. Ob es sich hier um Adeno-Carcinome handelt wird nicht erwähnt.

II. ZIELSETZUNG

Die beiden bereits erwähnten amerikanischen Ärzte Mac Mahon und Newill schrieben 1962 im Resümee ihrer Arbeit über kindliche Carcinome, insbesondere über Leukämie im Kindesalter, dass bis dato eine Verbindung zwischen mütterlichem Alter und der Disposition zu irgendwelchen Carcinomen noch nicht nachgewiesen wurde.

In der Zwischenzeit haben jedoch, wie im vorigen Abschnitt ausführlich erörtert, Theodore Abelin, Boston und George K. Tokuhata, Memphis, Tennessee im Jahre 1965 in ihrer Arbeit über Bronchialcarcinome gleichsam darauf eine Antwort gegeben. Soweit uns bekannt ist, ist dies aber auch das einzige Echo auf dieses Problem geblieben.

In dieser Arbeit soll nun die von Leonell C.Strong 1953 aufgestellte Hypothese: "Höheres mütterliches Alter bei der Geburt eines Individuums bedeutet für dieses Individuum eine erhöhte Disposition zu Carcinomen" für den Bereich der Gynäkologie am Krankenguß der Universitäts Frauenklinik Erlangen aus den Jahren 1960 bis einschliesslich 1966 untersucht werden. Insgesamt wurden in dieser Klinik in diesen Jahren 1830 Frauen wegen eines gynäkologischen Carcinoms behandelt.

Die Gliederung soll Folgendes erfassen:

- a) Alle gynokologischen Carcinome zusammen.
- b) Das Cervixcarcinom.
- c) Das Corpuscarcinom.
- d) Das Mammacarcinom.

In den folgenden Tabellen wird ersichtlich wie unser Krankematerial nach Geburtsjahrgängen und Carcinomart aufgeteilt ist. Von den 1830 Ca-Patienten an unserer Klinik waren 1016 Krankengeschichten auswerbar. Bei den restlichen konnten die entsprechenden Daten (Geburtstag des Patienten und der Mutter) nicht erfahren werden.

Tabelle 2: Numerische und prozentuale Verteilung unseres Krankengutes an Cervixcarcinomen auf die Geburtsjahrgänge 1877 bis 1938

Jahr	eff.	%	Jahr	eff.	%
1877	-	-	1921	19	3,86
1878	-	-	1922	15	3,04
1879	-	-	1923	9	1,83
1880	-	-	1924	6	1,28
1881	-	-	1925	11	2,23
1882	1	0,21	1926	10	2,12
1883	1	-	1927	4	0,85
1884	-	-	1928	3	0,64
1885	-	0,43	1929	7	1,49
1886	2	0,21	1930	2	0,43
1887	1	0,21	1931	5	1,06
1888	1	-	1932	-	-
1889	-	0,64	1933	2	0,43
1890	3	0,21	1934	-	-
1891	1	1,28	1935	1	0,21
1892	6	0,21	1936	2	0,43
1893	1	0,43	1937	1	0,21
1894	2	1,28	1938	2	0,43
1895	6	1,70			
1896	8	1,07			
1897	5	2,84			
1898	14	1,49			
1899	7	1,49			
1900	7	2,44			
1901	12	1,83			
1902	9	3,25			
1903	16	1,83			
1904	9	3,65			
1905	18	3,25			
1906	16	2,84			
1907	14	3,86			
1908	19	3,25			
1909	16	3,45			
1910	17	4,67			
1911	23	2,23			
1912	11	5,26			
1913	26	3,04			
1914	15	3,45			
1915	17	2,44			
1916	12	2,64			
1917	13	1,83			
1918	9	3,04			
1919	15	2,44			
1920	12	5,07			
	25				
			Gesamt	488	100,00

Tabelle 3: Numerische und prozentuale Verteilung unseres Krankengutes an Corpuscarcinomen auf die Geburtsjahrgänge 1877 bis 1938

Jahr	eff.	%	Jahr	eff.	%
1877	-	-	1921	4	1,96
1878	-	-	1922	-	-
1879	-	-	1923	4	1,96
1880	-	-	1924	1	0,55
1881	-	-	1925	-	-
1882	-	-	1926	-	-
1883	1	0,55	1927	-	-
1884	1	0,55	1928	-	-
1885	1	0,55	1929	-	-
1886	1	0,55	1930	-	-
1887	-	-	1931	-	-
1888	2	1,03	1932	-	-
1889	3	1,49	1933	-	-
1890	1	0,55	1934	-	-
1891	4	1,96	1935	-	-
1892	5	2,43	1936	-	-
1893	7	3,39	1937	-	-
1894	4	1,96	1938	-	-
1895	4	1,96			
1896	7	3,39			
1897	9	4,33			
1898	7	3,39			
1899	6	2,91			
1900	9	4,33			
1901	13	6,01			
1902	11	5,16			
1903	5	2,43			
1904	12	5,64			
1905	11	5,16			
1906	11	5,16			
1907	6	2,91			
1908	7	3,39			
1909	6	2,91			
1910	7	3,39			
1911	11	5,16			
1912	5	2,43			
1913	4	1,96			
1914	6	2,91			
1915	3	1,49			
1916	2	1,03			
1917	-	-			
1918	1	0,55			
1919	3	1,49			
1920	2	1,03			
			Gesamt	207	100,00
			=====		

Tabelle 4: Numerische und prozentuale Verteilung unseres Krankengutes an Mammacarcinomen auf die Geburtsjahrgänge 1877 bis 1938

Jahr	eff.	%	Jahr	eff.	%
1877	1	0,27	1921	6	1,86
1878	-	-	1922	9	2,83
1879	-	-	1923	1	0,27
1880	1	0,27	1924	3	0,91
1881	-	-	1925	2	0,59
1882	-	-	1926	5	1,54
1883	1	0,27	1927	3	0,91
1884	1	0,27	1928	3	0,91
1885	1	0,27	1929	3	0,91
1886	2	0,59	1930	1	0,27
1887	3	0,91	1931	4	1,23
1888	6	1,86	1932	1	0,27
1889	4	1,23	1933	-	-
1890	5	1,54	1934	2	0,59
1891	4	1,23	1935	-	-
1892	1	0,27	1936	-	-
1893	10	3,14	1937	-	-
1894	6	1,86	1938	-	-
1895	5	1,54			
1896	8	2,50			
1897	6	1,86			
1898	8	2,50			
1899	7	2,18			
1900	4	1,23			
1901	13	4,10			
1902	8	2,50			
1903	12	3,78			
1904	10	3,14			
1905	6	1,86			
1906	18	5,80			
1907	13	4,10			
1908	3	0,91			
1909	8	2,50			
1910	12	3,78			
1911	9	2,83			
1912	11	3,46			
1913	15	4,74			
1914	13	4,10			
1915	8	2,50			
1916	3	0,91			
1917	5	1,54			
1918	2	0,59			
1919	10	3,14			
1920	15	4,74			
			Gesamt	321	100,00
			=====		

Tabelle 5: Numerische und prozentuale Verteilung unseres gesamten Krankengutes (alle Carcinome) auf die Geburtsjahrgänge 1877 bis 1938

Jahr	eff.	%	Jahr	eff.	%
1877	1	0,10	1921	29	2,86
1878	-	-	1922	24	2,36
1879	-	-	1923	14	1,38
1880	1	0,10	1924	10	0,99
1881	-	-	1925	13	1,28
1882	1	0,10	1926	15	1,48
1883	2	0,19	1927	7	0,68
1884	2	0,19	1928	6	0,58
1885	4	0,39	1929	10	0,99
1886	4	0,39	1930	3	0,29
1887	4	0,39	1931	9	0,88
1888	8	0,77	1932	1	0,10
1889	10	0,99	1933	2	0,19
1890	7	0,68	1934	2	0,19
1891	14	1,38	1935	1	0,10
1892	7	0,68	1936	2	0,19
1893	19	1,87	1937	1	0,10
1894	16	1,58	1938	2	0,19
1895	17	1,68			
1896	20	1,97			
1897	29	2,86			
1898	22	2,17			
1899	20	1,97			
1900	25	2,47			
1901	35	3,45			
1902	35	3,45			
1903	26	2,56			
1904	40	3,94			
1905	33	3,25			
1906	43	4,23			
1907	38	3,74			
1908	26	2,56			
1909	31	3,05			
1910	42	4,14			
1911	31	3,05			
1912	42	4,14			
1913	34	3,35			
1914	36	3,55			
1915	23	2,27			
1916	18	1,77			
1917	14	1,38			
1918	18	1,77			
1919	25	2,46			
1920	42	4,14			
			Gesamt	1016	100,00
			////////////////////		

Zur Feststellung ob ein Unterschied des mütterlichen Alters des Ca-Kollektivs zur gesunden Bevölkerung besteht, ermittelten wir das Durchschnittsalter von Frauen bei Entbindung in den Jahren 1877 bis 1938. (Ergebnisse der Dissertation J. Rentzer Erlangen - 1968) Dabei gingen wir folgendermassen vor. Aus dem geburtshilflichen Archiv der Universitätsfrauenklinik Erlangen errechneten wir uns für jedes einzelne Jahr den Altersdurchschnitt der Frauen bei der Entbindung, indem wir aus jedem Jahrgang von 1877 bis 1938 das Alter der zur Entbindung in die Klinik gekommenen Frauen aus jeder dritten Krankengeschichte bis zur Gesamtzahl 50 pro Jahrgang herauschrieben. Auf diese Weise kamen wir zu folgendem Ergebnis: (Tabelle Nr. 6)

Tabelle 6: Altersdurchschnitt der Frauen bei Entbindungen
in den Jahren 1877 bis 1938

Jahrgang	Altersdurchschnitt	Jahrgang	Altersdurchschnitt
1877	24,96	1921	28,08
8	25,12	2	26,76
9	24,86	3	26,00
80	25,44	4	26,00
1	24,80	5	29,58
2	26,30	6	27,52
3	24,48	7	26,72
4	25,56	8	27,72
5	26,00	9	26,96
6	26,08	30	27,98
7	24,26	1	27,54
8	26,44	2	26,28
9	24,72	3	27,40
90	26,00	4	27,18
1	24,32	5	28,64
2	25,08	6	26,40
3	26,74	7	29,14
4	25,74	1938	28,60
5	24,86		
6	25,92		
7	24,26		
8	26,18		
9	24,22		
1900	24,86		
1	24,46		
2	24,96		
3	25,40		
4	26,12		
5	24,32		
6	25,10		
7	25,32		
8	25,04		
9	24,40		
10	24,86		
1	24,12		
2	25,44		
3	24,76		
4	26,52		
5	25,76		
6	27,38		
7	26,76		
8	2780		
9	26,66		
20	26,74		

Das arithmetische Mittel aus dieser Tabelle beträgt 26,0221 Jahre. Dieses soll aber nicht weiter verarbeitet werden, da wir im weiteren den Altersdurchschnitt der Gesamtbevölkerung nicht linear einsetzen wollen, sondern prozentual entsprechend der Zahl unserer Patientinnen aus jedem einzelnen der in Frage kommenden Geburtsjahrgänge.

Dazu errechneten wir uns als nächstes für die einzelnen hier zu untersuchenden Carcinome und für die Spalte " alle Gynäkologischen Carcinome" getrennt den prozentualen Anteil der einzelnen Geburtsjahrgänge am Gesamtkollektiv unserer Patientinnen.

Das Ergebnis ist in den folgenden Tabellen Nr. 7 - 10 wiedergegeben.

Tabelle 7: Errechnung des gewichteten Altersmittels der weiblichen Gesamtbevölkerung aus den Jahren 1877 - 1938, Prozentual entsprechend den in diesen Jahrgängen geborenen Patientinnen mit Cervixcarcinom

Jahr	Altersdurchschnitt mal % der Patientinnen	Jahr	Altersdurchschnitt mal % der Patientinnen
1877	-	1919	65,00
8	-	20	135,20
9	-	1	108,40
80	-	2	78,10
1	-	3	47,55
2	5,53	4	33,25
3	-	5	65,95
4	-	6	58,40
5	11,22	7	22,70
6	5,27	8	17,72
7	5,10	9	40,10
8	-	30	12,02
9	15,80	1	29,20
90	5,70	2	-
1	31,80	3	11,79
2	5,16	4	-
3	11,48	5	6,02
4	32,95	6	11,35
5	48,55	7	6,12
6	27,75	8	12,30
7	69,00		
8	39,00		
9	83,60		
1900	60,60		
1	44,80		
2	81,00		
3	46,50		
4	95,80		
5	79,00		
6	71,30		
7	97,60		
8	81,50		
9	84,20		
10	116,25		
1	54,05		
2	134,00		
3	84,00		
4	91,50		
5	62,85		
6	72,25		
7	50,90		
8	84,50		

Gesamt 2651,68

=====

Der Altersdurchschnitt der Gesamtbevölkerung den Cervixcarcinom-Patientinnen entsprechend beträgt somit 26,52 Jahre.

Tabelle 8: Errechnung des gewichteten Altersmittels der weiblichen Gesamtbevölkerung aus den Jahren 1877 bis 1938, prozentual entsprechend den in diesen Jahrgängen geborenen Patientinnen mit Corpuscarcinom.

Jahr	Altersdurchschnitt mal % der Patienten	Jahr	Altersdurchschnitt mal % der Patienten
1877	-	1919	39,75
8	-	20	27,55
9	-	1	55,00
80	-	2	-
1	-	3	50,90
2	-	4	14,01
3	13,60	5	-
4	14,18	6	-
5	14,41	7	-
6	14,48	8	-
7	-	9	-
8	27,21	30	-
9	36,80	1	-
90	14,01	2	-
1	42,60	3	-
2	61,40	4	-
3	90,60	5	-
4	50,45	6	-
5	48,80	7	-
6	87,95	1938	-
7	105,20		
8	108,00		
9	70,50		
1900	107,90		
1	148,20		
2	128,90		
3	62,05		
4	147,10		
5	125,50		
6	129,50		
7	73,60		
8	84,00		
9	71,00		
10	84,45		
1	124,40		
2	62,30		
3	48,50		
4	77,10		
5	38,35		
6	28,29		
7	-		
8	15,42		

Gesamt 2543,86
=====

Der Altersdurchschnitt der Gesamtbevölkerung den Corpuscarcinom-Patientinnen entsprechend beträgt 25,44 Jahre.

Tabelle 9: Errechnung des gewichteten Altersmittels der weiblichen Gesamtbevölkerung aus den Jahren 1877 bis 1938, prozentual entsprechend den in diesen Jahrgängen geborenen Patientinnen mit Mammacarcinom

Jahr	Altersdurchschnitt mal % der Patienten	Jahr	Altersdurchschnitt mal % der Patienten
1877	6,74	1921	52,20
8	-	2	75,55
9	-	3	7,02
10	6,88	4	23,65
1	-	5	17,44
2	-	6	40,90
3	6,61	7	24,30
4	6,90	8	25,20
5	7,02	9	24,55
6	15,40	30	7,55
7	22,08	1	32,83
8	49,20	2	7,10
9	30,40	3	-
90	40,00	4	16,01
1	29,85	5	-
2	6,77	6	-
3	83,95	7	-
4	47,90	8	-
5	38,40		
6	64,90		
7	45,15		
8	65,45		
9	52,90		
1900	30,60		
1	100,25		
2	62,40		
3	96,00		
4	82,00		
5	45,20		
6	161,10		
7	103,90		
8	22,80		
9	61,00		
10	94,15		
1	68,35		
2	88,10		
3	119,80		
4	108,85		
5	64,45		
6	24,88		
7	41,15		
8	16,40		
9	83,80		
20	129,50		

Gesamt 2585,48
=====

Der Altersdurchschnitt der Gesamtbevölkerung den Mammacarcinom-Patientinnen entsprechend beträgt somit 25,85 Jahre.

Tabelle 10 : Errechnung des gewichteten Altersmittels der weiblichen Gesamtbevölkerung aus den Jahren 1877 bis 1938, prozentual entsprechend allen in diesen Jahrgängen geborenen Patientinnen mit gynäkologischen Carcinomen

Jahr	Altersdurchschnitt mal % der Patienten	Jahr	Altersdurchschnitt mal % der Patienten
1877	2,49	1921	80,45
8	-	2	63,00
9	-	3	35,85
80	2,54	4	25,75
1	-	5	37,80
2	2,62	6	40,65
3	4,65	7	18,17
4	4,85	8	16,09
5	10,14	9	26,61
6	10,18	30	8,11
7	9,46	1	24,21
8	22,00	2	2,62
9	24,48	3	5,21
90	17,68	4	5,16
1	33,58	5	2,86
2	17,05	6	5,02
3	49,95	7	2,91
4	40,60	1938	5,44
5	41,80		
6	51,00		
7	69,48		
8	56,65		
9	47,90		
1900	61,50		
1	84,45		
2	86,00		
3	65,00		
4	102,90		
5	79,00		
6	106,00		
7	98,45		
8	64,15		
9	77,50		
10	103,00		
1	73,50		
2	105,40		
3	83,00		
4	94,10		
5	58,40		
6	48,40		
7	36,90		
8	49,20		
9	65,50		
20	110,80		

Gesamt 2578,22
 =====

Der gewichtete Altersdurchschnitt dieser Vergleichsgruppe der Gesamtbevölkerung aller Carcinom-Patientinnen entsprechend beträgt somit 25,78 Jahre.

.Es standen jetzt also folgende Vergleichswerte für die Gesamtbevölkerung, prozentual der Verteilung der einzelnen Carcinome auf die Geburtsjahrgänge fest:

Cervix Carcinome	26,52 Jahre
Corpus Carcinome	25,44 Jahre
Mamma Carcinome	25,85 Jahre
alle 3 Carcinom Typen	25,78 Jahre

Um zu entsprechenden Werten und damit zu einem echten Vergleich zu kommen, wurde nun die folgende Tabelle, welche die numerische und prozentuale Altersverteilung der Mütter unserer Patientinnen bei deren Geburt wiedergibt, dahingehend ausgewertet, dass wir uns für jedes Carcinom das Altersmittel in der gleichen Weise errechneten, wie auf Seite 20 beschrieben. Die Ergebnisse sind in folgenden Tabellen wiedergegeben.

11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

Tabelle 12 Errechnung des Altersmittels der Mütter der
Cervix-Carcinom-Patientinnen aus den Geburts-
jahrgängen 1877 - 1938

Alter in Jahren	%	Alter in Jahren mal %	Alter in Jahren	%	Alter in Jahren mal %
15	-	-	31	6,28	194,90
16	0,42	6,72	32	2,93	93,90
17	0,42	7,14	33	3,98	131,20
18	1,05	18,90	34	4,81	163,60
19	2,11	40,10	35	2,72	95,10
20	2,26	45,20	36	5,01	180,50
21	2,26	47,50	37	2,52	93,20
22	4,19	92,10	38	2,11	80,10
23	6,49	149,10	39	1,68	65,50
24	5,65	135,70	40	1,47	58,80
25	7,09	178,00	41	1,25	51,20
26	5,24	136,10	42	1,47	61,80
27	9,01	243,60	43	1,05	45,10
28	4,81	134,80	44	-	-
29	5,86	170,00			
30	5,86	175,80			
			Gesamt	100,00	2895,56
					=====

Das Altersmittel der Mütter der Cervix-Patientinnen bei
deren Geburt ist somit 28,96 Jahre.

Tabelle 13 Errechnung des Altersmittels der Mütter der
Corpus-Carcinom-Patientinnen aus den Geburts-
Jahrgängen 1877 bis 1938

Alter in Jahren	%	Alter in Jahren mal %	Alter in Jahren	%	Alter in Jahren mal %
15	-	-	31	3,51	108,90
16	0,50	8,00	32	4,02	128,60
17	-	-	33	5,02	166,00
18	-	-	34	5,02	170,90
19	1,00	19,00	35	2,01	70,40
20	2,51	50,20	36	2,99	107,80
21	6,03	126,80	37	2,01	74,25
22	5,55	122,00	38	2,01	76,20
23	5,55	127,70	39	2,01	78,10
24	7,03	169,00	40	3,51	140,40
25	5,55	138,90	41	1,51	61,90
26	5,02	130,80	42	-	-
27	8,54	230,20	43	1,51	64,90
28	7,54	211,20	44	-	-
29	6,03	175,00			
30	4,02	120,90			
			Gesamt	100,00	2878,05
			=====		

Das Altersmittel der Mütter der Corpus-Patientinnen bei
deren Geburt ist somit 28,78 Jahre.

Tabelle 14: Errechnung des Altersmittels der Mütter der
Mamma-Carcinom-Patientinnen aus den Geburtsjah-
gängen 1877 - 1938

Alter in Jahren	%	Alter in Jahren mal %	Alter in Jahren	%	Alter in Jahren mal %
,15	0,32	4,80	31	6,05	187,70
16	-	-	32	5,10	163,10
17	-	-	33	3,82	126,00
18	0,64	11,51	34	3,19	108,40
19	0,96	18,24	35	3,19	111,80
20	2,23	44,60	36	4,14	149,00
21	6,05	127,00	37	3,51	129,90
22	3,51	77,20	38	1,58	60,00
23	5,73	131,90	39	0,96	37,42
24	5,73	137,50	40	1,58	63,20
25	6,05	151,40	41	0,64	26,22
26	4,46	116,00	42	1,58	66,40
27	8,91	241,00	43	0,96	41,40
28	6,05	169,50	44	0,64	28,20
29	7,96	231,00			
30	4,46	137,00	Gesamt	100,00	2897,39
=====					

Das Altersmittel der Mütter der Mamma-Patientinnen bei deren
Geburt ist somit 28,97 Jahre

Tabelle 15: Errechnung des gewichteten Altersmittels der Mütter aller Gynäkologischen Carcinom-Patientinnen aus den Geburtsjahrgängen 1877 bis 1938

Alter in Jahren	%	Alter in Jahren mal %	Alter in Jahren	%	Alter in Jahren mal %
15	0,11	1,65	31	5,65	174,80
16	0,32	5,12	32	3,84	122,90
17	0,21	3,57	33	4,13	136,20
18	0,76	13,69	34	4,34	147,50
19	1,51	28,70	35	2,72	95,25
20	2,32	41,40	36	4,34	156,00
21	4,23	89,00	37	2,72	104,30
22	4,23	93,00	38	1,92	73,00
23	6,05+	139,10	39	1,51	58,90
24	4,94	118,60	40	1,92	76,90
25	6,44	161,00	41	1,11	45,50
26	4,94	128,30	42	1,21	50,80
27	8,88	239,60	43	1,11	47,70
28	5,74	160,70	44	0,21	9,25
29	6,56	190,50			
30	5,04	151,00			
			Gesamt	100,00	2863,93
=====					

Das Altersmittel der Mutter aller Gynäkologischen Carcinom-Patientinnen bei deren Geburt ist somit 28,64 Jahre.

Tabelle 16:

Somit kamen wir in dem Abschnitt Disposition zu gynäkologischen Carcinomen und Alter der Mutter bei der Geburt der späteren Patientin zu folgendem Ergebnis:

Gegenüberstellung des Altersmittel der Gesamtbevölkerung und unserer Patientinnen und die daraus resultierende Altersdifferenz

Art des Carcinoms	Zahl der Patientinnen	Altersmittel Gesamtbevölkerung	Altersmittel Patientin	Altersdifferenz
Cervix-Carcinom	487	26,52 Jahre	28,96 Jahre	+ 2,44 Jahre
Corpus-Carcinom	204	25,44 Jahre	28,78 Jahre	+ 3,34 Jahre
Mamma-Carcinom	325	25,84 Jahre	28,97 Jahre	+ 3,12 Jahre
alle gynäkologischen Carcinome	1016	25,78 Jahre	28,64 Jahre	+ 2,86 Jahre

Es zeigt sich also, daß die 1953 von Strong allgemein aufgestellte Hypothese: Höheres mütterliches Alter bei der Geburt eines Individuums bedeutet für dieses eine erhöhte Disposition zu Carcinomen, für das gynäkologische Carcinom stimmt. Ob sich diese Tatsache auch statistisch sichern läßt, zeigen wir ab Seite 28.

Die sicherlich auftauchende Frage nach der Notwendigkeit dieser relativ komplizierten Rechnung sei hier aufgegriffen und wie folgt beantwortet: Aus der dem Altersmittel der Gesamtbevölkerung zugrunde liegenden Tabelle 6 (Seite 15) ist die Tendenz zu erkennen, daß der Altersdurchschnitt bis etwa 1914 konstant bleibt, dann aber merklich ansteigt. Das arithmetische Altersmittel aus 62 Jahrgängen mit je 50 Einzelzahlen, insgesamt also 3100 Zahlen, ist $26,02 \pm 5,59$.

Zur Klärung der Frage, ob die Durchschnittsalter für die einzelnen Jahre, die sich als Mittelwerte aus je 50 Bestimmungen ergeben, voneinander abweichen, wurde eine Streuungszerlegung durchgeführt.

Dazu wurden folgende Grössen in Tabelle 17 ermittelt:

$$\sum_{i=1}^{3100} x_i = 80\,676 \qquad \sum_{i=1}^{3100} x_i^2 = 2\,196\,734$$

$$\bar{x} = \frac{80\,676}{3100} = 26,0245$$

$$\frac{(\sum x_i)^2}{N} = \frac{80\,676^2}{3100} = 2\,099\,533,863$$

$$\text{Daraus } S_{xx} = \sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{N} = 97180,137$$

Für die Streuung zwischen den 62 Gruppen:

$$D = \frac{1}{N} \cdot \frac{1 - 62}{1 - 1} T_1^2 = \frac{(\sum x_i)^2}{N} \quad \text{wobei } T = \sum_{i=1}^{50} x_i$$

$$D = 5\,412,537$$

Daraus ergibt sich folgende Streuungszерlegung:

	Freiheits- grade	Summe der Ab- weichungsquadrate	Durchschnittsqua- drate
Zwischen den Gruppen	62	5412,537	$5412,537 : 62 = 87,2925$
Innerhalb der Gruppen	3037	91767,6	$91767,6 : 3037 = 30,2167$
Insgesamt	3099	97180,137	----

Das Verhältnis F der beiden Durchschnittsquadrate ist

$$F = \frac{87,2925}{30,2167} = 2,889$$

Nach den F-Tabellen (Student-Tabellen) sind somit die Unterschiede zwischen den einzelnen Jahresdurchschnitte statistisch mit $P \geq 99\%$ gesichert.

Daraus ergibt sich also, daß es nach den Regeln der Statistik nicht statthaft gewesen wäre, einfach mit dem arithmetischen Mittel der Tabelle 5 zu rechnen, sondern daß es völlig richtig und notwendig war, die Einzelwerte prozentual gewichtet zu verwenden.

Tabelle 17: Ermittlung der Summe der Einzelwerte und der Summe der Quadrate der Einzelwerte für die insgesamt 3100 Vergleichspersonen, unterteilt in 62 Gruppen zu je 50 aus den 62 Jahrgängen 1877 bis 1938

Jahrgang	$\sum_{i=1}^{50} x_i$	$\sum_{i=1}^{50} x_i^2$	Jahrgang	$\sum_{i=1}^{50} x_i$	$\sum_{i=1}^{50} x_i^2$
1877	1248	32636	1908	1252	32981
1878	1256	32790	1909	1220	31058
1879	1243	32275	1910	1243	32827
1880	1272	33194	1911	1206	30446
1881	1240	31696	1912	1272	35156
1882	1315	35689	1913	1238	31858
1883	1224	30730	1914	1326	36910
1884	1278	33558	1915	1288	34456
1885	1300	35076	1916	1369	39765
1886	1304	34918	1917	1338	38076
1887	1213	30592	1918	1390	40552
1888	1322	36328	1919	1333	37397
1889	1236	31756	1920	1337	37737
1890	1300	35156	1921	1404	41315
1891	1216	30530	1922	1338	37572
1892	1254	32754	1923	1300	35272
1893	1337	36661	1924	1300	34996
1894	1287	34565	1925	1479	45195
1895	1243	31583	1926	1376	40236
1896	1286	34406	1927	1336	38082
1897	1213	30141	1928	1386	39942
1898	1309	36411	1929	1348	37906
1899	1211	30359	1930	1399	40874
1900	1243	32013	1931	1377	39689
1901	1228	30879	1932	1314	35287
1902	1248	32736	1933	1370	39454
1903	1270	33652	1934	1359	37924
1904	1306	34416	1935	1432	42260
1905	1216	31160	1936	1320	35854
1906	1255	33367	1937	1457	44979
1907	1266	33647	1938	1430	44824

Auf Seite 21 haben wir geschrieben, daß noch versucht werden soll, die Altersdifferenzen statistisch zu sichern. Da es aber keine Möglichkeit gibt, mit den normalen Methoden der Statistik unsere gewichteten Werte zu verarbeiten, mußten wir uns die arithmetischen Altersmittel unserer Patientinnen errechnen. Da diese geringe Unterschiede zu den in Tabellen 12 - 15 errechneten Werte zeigen, wie aus der Gegenüberstellung in Tabelle 18 hervorgeht, konnten wir diese in unsere Statistik einbeziehen und mit folgenden Formeln die Varianz S_{xx} und die Streuungsquadrate der Einzelwerte s^2 für die einzelnen Carcinome in den Tabellen 19 - 22 bestimmen.

$$\text{Mittelwert } \bar{x} = \frac{T}{N} \quad \text{wobei } T = \sum x_1 \cdot f_{x_1}$$

$$\text{und } N = \sum f_{x_1}$$

$$\text{Varianz } S_{xx} = \sum x_1^2 \cdot f_{x_1}$$

$$\text{Streuungsquadrat des Einzelwertes: } s^2 = \frac{S_{xx}}{N-1}$$

Tabelle 18: Gegenüberstellung der Altersmittel der einzelnen Carcinome gewichtet und arithmetisch errechnet und die daraus folgende Differenz

	gewichtet	arithmetisch	Differenz
Cervix-Carcinom	28,96	28,71	- 0,25
Corpus-Carcinom	28,78	28,68	-0,10
Mamma -Carcinom	28,97	28,86	- 0,11
alle gynäkologischen Carcinome	28,64	28,86	+ 0,22

Tabelle 19: Errechnung des arithmetischen Mittels des Alters der Mütter der späteren Cervixpatientinnen bei deren Geburt, sowie Errechnung der Varianz und des Streuungsquadrates des Einzelwertes, wobei x_i = Alter in Jahren, f_{x_i} = Anzahl pro Altersklasse.

x_i	f_{x_i}	$x_i \cdot f_{x_i}$	$x_i^2 \cdot f_{x_i}$
15	0	0	0
16	2	32	512
17	2	34	578
18	5	90	1620
19	10	190	3610
20	11	220	4400
21	11	231	4851
22	20	440	9680
23	32	736	16928
24	28	672	16128
25	35	875	21875
26	36	936	24336
27	44	1188	32076
28	23	644	18032
29	29	841	24389
30	29	870	26100
31	31	961	29791
32	14	448	14336
33	19	627	20691
34	23	782	26508
35	13	455	15925
36	15	540	19440
37	12	444	16428
38	10	380	14440
39	8	312	12168
40	7	280	11200
41	6	246	10086
42	7	294	12348
43	5	215	9245
44	0	0	0

$$\bar{x} = \frac{T}{N} = 28,7125$$

$$S_{xx} = A - \frac{T^2}{N} = 16,314$$

$$s^2 = \frac{S_{xx}}{N-1} = 33,57$$

Summe N=487 T=13983 A=417901

=====

Tabelle 20: Errechnung des arithmetischen Mittels des Alters der Mutter der späteren Corpuspatientinnen bei deren Geburt, sowie Errechnung der Varianz und des Streuungsquadrates des Einzelwertes, wobei x_i = Alter in Jahren, f_{x_i} = Anzahl pro Altersklasse

x_i	f_{x_i}	$x_i \cdot f_{x_i}$	$x_i^2 \cdot f_{x_i}$		
15	0	0	0		
16	0	16	256		
17	0	0	0		
18	0	0	0		
19	2	38	722		
20	5	100	2000		
21	13	273	5733		
22	11	242	5324		
23	11	253	5819		
24	15	360	8640		
25	11	275	6875		
26	10	260	6760		
27	18	486	13122		
28	16	448	12544		
29	13	377	10933		
30	8	240	7200		
31	7	217	6727		
32	8	256	8192		
33	10	330	10890		
34	10	340	11560		
35	4	140	4900		
36	6	216	7776		
37	4	148	5476	$\bar{x}$	= 28,6814
38	4	152	5776	=====	
39	4	156	6084		
40	7	280	11200		
41	3	123	5043		
42	0	0	0	s_{xx}	= 7,055
43	3	129	5547	=====	
44	0	0	0	s^2	= 34,75
Summe	N = 204	T=5855	A=175099	=====	
=====					

Tabelle 21:

Die gleiche Berechnung wie bei Tabelle 20
für die Mamma-Patientinnen.

x_i	f_{x_i}	$x_i \cdot f_{x_i}$	$x_i^2 \cdot f_{x_i}$	
15	1	15	225	
16	0	0	0	
17	0	0	0	
18	2	36	648	
19	3	57	1083	
20	7	140	2800	
21	20	420	8820	
22	11	242	5324	
23	19	437	10051	
24	19	456	10944	
25	20	500	12500	
26	15	390	10140	
27	29	783	21141	
28	20	560	15680	
29	26	757	21953	
30	15	450	13500	$\bar{x} = 28,864$
31	20	620	19220	=====
32	17	544	17408	
33	12	396	13068	
34	10	340	11560	$s_{xx} = 10,766$
35	10	350	12250	=====
36	13	463	16848	
37	11	407	15059	
38	5	190	7220	
39	3	117	4563	$s^2 = 32,88$
40	5	200	8000	=====
41	2	82	3362	
42	5	210	8820	
43	3	129	5547	
44	2	88	3872	
Summe	N=325	T=3384	A=271606	
=====				

Tabelle 22: Die gleiche Berechnung wie bei Tabelle 20
für die gesamten Ca.-Patientinnen

x_i	f_{x_i}	$x_i \cdot f_{x_i}$	$x_i^2 \cdot f_{x_i}$	
15	1	15	225	
16	3	48	768	
17	2	34	578	
18	7	126	2268	
19	15	285	5415	
20	23	460	9200	
21	44	924	19404	
22	42	924	20328	
23	62	1426	32798	
24	62	1488	35712	
25	66	1650	41250	
26	51	1326	34476	
27	91	2457	66339	
28	59	1652	46256	$\bar{x} = 28,8573$
29	68	1972	57188	=====
30	52	1560	46800	
31	58	1798	55738	
32	39	1248	39936	
33	41	1553	44649	$S_{xx} = 34,516$
34	43	1462	49708	=====
35	27	945	33075	
36	44	1584	57024	
37	27	999	36963	$s^2 = 34,006$
38	19	722	27436	=====
39	15	585	22815	
40	19	760	30400	
41	11	451	18491	
42	12	504	21168	
43	11	473	20339	
44	2	88	3872	

Summe N=1016 T=29319 A=890619
=====

Nun liegen uns also sowohl für die Gesamtbevölkerung als auch für die einzelnen Carcinompatientinnen die Mittelwerte $\bar{x}$, die Varianzen S_{xx} und die Streuungsquadrate der Einzelwerte vor.

Mit diesen Werten konnten wir eine Statistik nach folgenden Formeln aufbauen:

$$D = \bar{x}' - \bar{x}''$$

$$S^2 = \frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \cdot (S_{xx}' + S_{xx}'')$$

$$t = \frac{D}{S} \cdot \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}}$$

wobei

s^2 = Differenz der Mittelwerte von Patientinnen und Gesamtbevölkerung

s^2 = Streuungsquadrat

N_1 = Freiheitsgrade innerhalb der 62 Gruppen

N_2 = Zahl der jeweiligen Patientinnen

S_{xx}' = Varianz Gesamtbevölkerung

S_{xx} = Varianz der jeweiligen Patientinnen

t = Prüfgrösse, in den "Student" Tabellen zu vergleichen

Damit kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

A. Cervix-Carcinom

$$D = 2,24 \quad s^2 = 30,68 \quad t = 9,74$$

Der Unterschied ist statistisch gesichert mit $P \gg 99,9 \%$

B. Cörpus-Carcinom

$$D = 3,24 \quad s^2 = 30,6 \quad t = 8,1$$

Der Unterschied ist statistisch gesichert mit $P \gg 99,9 \%$

C. Mamma-Carcinom

$$D = 3,01 \quad s^2 = 30,5 \quad t = 10,39$$

Der Unterschied ist statistisch gesichert mit $P > 99,9 \%$

D. Alle gynäkologischen Carcinome

$$D = 3,08 \quad s^2 = 31,2 \quad t = 15,3$$

Der Unterschied ist statistisch gesichert mit $P > 99,9 \%$

Somit ergibt sich insgesamt ein statistisch gesicherter Altersunterschied zwischen Gesamtbevölkerung und Patientinnenmüttern bei deren Geburt, und zwar zu höherem Alter bei den letzteren.

III.

Die oben zitierten Berechnungen basieren nicht auf einem Ca.-Kollektiv analog mit Frauen ohne Carcinom. Das kann als Kritik angeführt werden.

Im einzelnen kann man einwenden:

I.) Die Vergleichszahlen der Gesunden basieren auf dem Durchschnittsalter der Entbindenden. Man kann aber über die Kinder der Entbindenden keine Aussage machen, ob sie vielleicht später an einem Carcinom erkranken werden.

2.) In früheren Jahren kamen zur Entbindung in eine Klinik nicht Frauen aus allen Sozialen Schichten. Bei an Ca. erkrankten Patientinnen ist die soziale Schichtung nicht analog zu definieren.

Um diese eventuellen Fehler auszuschliessen wurden Frauen befragt, die nicht an einem Ca. leiden. Dabei achteten wir darauf, dass diese Frauen

I.) denselben Jahrgängen angehörten wie die Ca.-Patientinnen.

2.) ungefähr die gleiche Jahrgangsbesetzung bestand, wie bei den Kranken.

Die Frauen sprachen wir an in der Erlanger Universitätsfrauenklinik, der Inneren und der Chirurgischen Universitätsklinik, sowie im Wohnstift Rathsberg Erlangen. Wir versuchten sicherzustellen, dass keine Ca. Diagnose bzw. Verdacht bestand, oder die Frauen früher an einem Ca. gelitten hatten.

Es wurden das Geburtsdatum der Mütter der Frauen und deren eigenes erfragt, woraus man das Alter der Mütter bei Geburt ausrechnen konnte. Insgesamt haben wir 1318 Frauen interviewt. Die Zahl der gesunden Frauen pro Geburtsjahrgang erreichte mindestens die Zahl der kranken Frauen pro Geburtsjahrgang. Das ist aus folgender Tabelle ersichtlich. Desweiteren sieht man, dass in den einzelnen Jahrgängen der Untersuchungsgruppe eine etwa angegliche Zahl aus der Vergleichsgruppe gegenübersteht.

Tabelle 23:

Vergleich der Anzahl der Mütter von gesunden und
Ca. erkrankten Personen.

Jahr	Gesund	Krank	Jahr	Gesund	Krank
1877	1	1	1911	33	31
1880	1	1	1912	43	42
1882	2	1	1913	39	34
1883	2	2	1914	36	36
1884	4	2	1915	27	23
1885	5	4	1916	20	18
1886	5	4	1917	18	18
1887	5	4	1918	18	14
1888	8	8	1919	26	25
1889	10	10	1920	48	42
1890	11	7	1921	45	29
1891	16	14	1922	26	24
1892	14	7	1923	20	14
1893	20	19	1924	12	10
1894	24	16	1925	17	13
1895	25	17	1926	18	15
1896	28	20	1927	19	7
1897	33	29	1928	13	6
1898	38	22	1929	12	10
1899	39	20	1930	14	3
1900	30	25	1931	11	9
1901	35	35	1932	12	1
1902	38	35	1933	14	2
1903	31	26	1934	13	2
1904	40	40	1935	15	1
1905	41	33	1936	16	1
1906	47	43	1937	16	1
1907	40	38	1938	16	2
1908	30	26			
1909	45	31			
1910	42	42			
			Summe:	1318	1016
			=====		

Wir ordneten das Kollektiv der Kranken und der Gesunden nach dem Alter der Mütter bei Geburt, indem wir die Anzahl der 15,16,17,.... usw. jährigen Mütter zählten. Diese Zahlen rechneten wir prozentual aus, wobei wir einmal das "Gesunde", das andere Mal das "Kranke" Kollektiv gleich 100% setzten, um die beiden Kollektive graphisch vergleichen zu können. Diese Prozentzahlen trugen wir als Ordinate, und als Abszisse das Alter der Mütter auf.

Die 15 bis 17 jährigen und die über 40 jährigen Mütter wurden wegen ihrer kleinen Zahl zu jeweils einer kleinen Gruppe zusammen gefasst.

Tabelle 24:

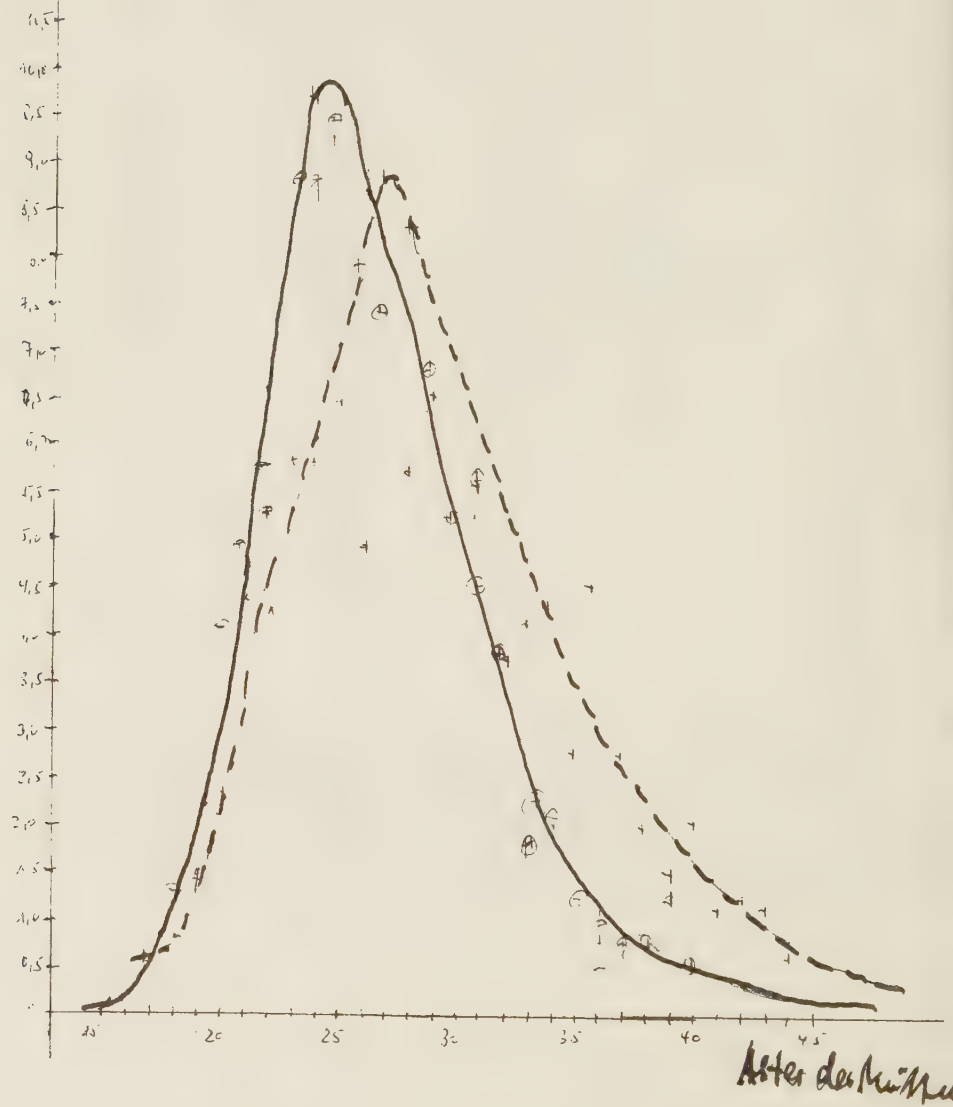
Alter	Gesund	Krank	gesund%	Krank%
17	8	6	0,6	0,6
18	18	7	1,3	0,8
19	19	15	1,4	1,5
20	55	23	4,1	2,3
21	65	44	4,9	4,4
22	76	42	5,8	4,2
23	116	62	8,8	5,8
24	128	62	9,7	5,8
25	123	66	9,4	6,4
26	105	51	7,9	4,9
27	98	91	7,4	8,8
28	109	59	8,3	5,7
29	89	68	6,7	6,5
30	72	52	5,5	5,2
31	60	58	4,5	5,6
32	50	39	3,8	3,8
33	31	41	2,3	4,1
34	28	43	2,1	4,3
35	16	27	1,2	2,7
36	7	44	0,5	4,5
37	11	27	0,8	2,7
38	11	19	0,8	1,9
39	16	15	1,2	1,5
40	7	55	0,5	1,9
41				1,1
42				1,2
43				1,1
44				0,2

Bei der folgenden graphischen Darstellung stellt die gestrichelte Kurve die prozentuale Verteilung der „Kranken“, die durchgezogene Kurve die Verteilung der „Gesunden“ dar. Dieses Schaubild zeigt, dass das kranke Kollektiv mehr zu einem höheren Alter verschoben ist. Die Kurve der Kranken ist ausserdem breiter und hat ihren Gipfel bei höherem Alter.

8/6

--- KRAKIK
 ——— GESUND

-46-



Dann berechneten wir das χ^2 nach der Formel von Brander

Snedecor.
$$\chi^2 = \frac{(N_K + N_G)^2}{N_K \cdot N_G} \cdot \left(\frac{G_1^2}{G_1 + K_1} + \frac{G_2^2}{G_2 + K_2} + \dots - \frac{N_G^2}{N_G + N_K} \right)$$

$$\frac{2334^2}{1318 \cdot 1016} = 4,068009 \quad \frac{1318^2}{2334} = 744,2690$$

4,57429

12,96000

10,617647

38,782051

38,761468

48,999153

75,595506

86,231579

80,047619

70,673076

50,814815

70,720238

50,452229

41,806452

30,508475

28,089888

13,347222

11,042254

5,953488

0,960784

3,184211

4,033333

8,258065

0,790323

828,603534

Die nebenstehenden Zahlen stellen die positiven Summanden der Klammer dar. 744,2690 ist der negative Anteil der Klammer.

Der Wert der Klammer beträgt also

84,334468

$$84,334468 \times 4,068009 = 343,08 = \chi^2$$

Dieser Wert von χ^2 zeigt, dass der Unterschied in diesen beiden Gruppen statistisch weitgehend gesichert ist, da die 99,95 % Wahrscheinlichkeit einem χ^2 von 52 entsprechen würden.

N_K = Anzahl der Kranken

N_G = Anzahl der Gesunden

G_1 = Anzahl der 15 jährigen Mütter von gesunden Frauen

G_2 = Anzahl der 16 jährigen Mütter von gesunden Frauen

.

.

K_1 = Anzahl der 15 jährigen Mütter von kranken Frauen

.

.

Zur Frage, ob die Mittelwerte beider Kollektive sich statistisch gesichert unterscheiden, gehen wir nach dem Berechnungsverfahren, wie es auf Seite 31 + 32 beschreiben ist, vor.

x = Alter in Jahren

f_x 3 Anzahl pro Altersklasse

N = Gesamtanzahl

T = Summe aller $f_x \cdot x$

A = Summe aller $f_x \cdot x^2$

$$\bar{x} = \frac{T}{N} \quad S_{xx} = A - \frac{T^2}{N} \quad S^2 = \frac{\sum_{xxg} - \frac{(\sum_{xxk})^2}{N_g + N_k - 2}}$$

Der Index g oder k bedeutet: g = Werte der Mütter von gesunden Frauen, k = Werte der Mütter von kranken Frauen.

Zur Berechnung der Prüfgrösse t zur Beurteilung der Unterschiede der Mittelwerte gingen wir nach folgender Formel

vor:

$$t^2 = \frac{(\bar{g} - \bar{k})^2}{s \cdot s} \cdot \frac{N_g \cdot N_k}{N_g + N_k}$$

Tabelle 25:

x	f _{xg}	x.f _{xg}	x ² .f _{xg}	f _{xk}	x.f _{xk}	x ² .f _{xk}
17	8	136	2112	6	102	1134
18	18	324	5832	7	126	2268
19	19	361	6859	15	285	5426
20	55	1100	22000	23	460	9200
21	65	1365	28665	44	924	19404
22	76	1672	36784	42	924	20328
23	116	2686	61364	62	1426	32798
24	128	3172	73728	62	1488	35712
25	123	3075	76875	66	1650	41250
26	105	2730	70980	51	1526	34476
27	98	2640	71442	91	2457	66339
28	109	3058	85456	59	1652	46256
29	89	2581	74849	68	1972	57188
30	72	2160	64800	52	1560	46800
31	60	1860	57610	58	1798	55738
32	50	1600	51200	39	1248	39936
33	31	1023	33759	41	1353	44649
34	28	952	32368	43	1462	49708
35	7	534	20180	27	945	33075
36	11	252	9072	44	1584	57024
37	11	407	15059	27	999	36963
38	16	418	15884	19	722	27436
39	7	624	24336	15	585	22815
40	5	280	11200	55	2200	88000

1318 35018 951234 1016 29248 873912

=====

$$T_g = 35018 \quad A_g = 951234 \quad T_k = 29248 \quad A_k = 873912$$

$$\bar{x}_g = 26,54 \quad \bar{x}_k = 28,79 \quad x_k - x_g = 2,25$$

$$S_{xxg} = 20839 \quad S_{xxk} = 31938 \quad S^2 = 22,7291$$

$$t^2 = \frac{(\bar{x}_g - \bar{x}_k)^2}{s^2} \cdot \frac{N_g \cdot N_k}{N_g + N_k} = 109,5 \quad t = \text{ca. } 10,4$$

Die Berechnung der Prüfgrösse t zur Beurteilung der Unterschiede der Mittelwerte $\bar{x}_g = 26,54$ und $\bar{x}_k = 28,79$ Jahre ergab ein t von ca. 10,4, d.h. auch diese Berechnung zeigt, dass der Unterschied der beiden Gruppen mit einer Wahrscheinlichkeit von über 99,9 % statistisch gesichert ist.

Diskussion und Zusammenfassung

Die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Alter und der Disposition zu einer Ca-Erkrankung der Tochter besteht, kann auf Grund obiger Berechnungen bejaht werden. Nach dem Verfahren, indem man aus dem Geburtsjournal das Alter gesunder Mütter ermittelt, beträgt der Unterschied zwischen dem Durchschnittsalter gesunder und erkrankter Mütter 2,86 Jahre, Gegen dieses Verfahren bestand der Einwand, daß Frauen, die von 1877 bis 1938 in eine Entbindungsanstalt kamen, keinen sicheren Bevölkerungsquerschnitt darstellten.

Aus diesem Grund wurde ein Kollektiv erkennbar nicht Ca. erkrankter Frauen nach dem Alter ihrer Mütter bei Geburt befragt und statistisch ausgewertet. Bei dieser Berechnung beträgt der statistisch gesicherte Unterschied der Mütter von späteren

Cervix Ca Patientinnen und Gesunden

28,96 - 26,54 = 2,42 Jahre

Corpus Ca Patientinnen und Gesunden

28,78 - 26,54 = 2,24 Jahre

Mamma Ca Patientinnen und Gesunden

28,97 - 26,54 = 2,43 Jahre

alle gyn. Ca. und Gesunden

28,79 - 26,54 = 2,25 Jahre (s.S. 23 - 27)

Wenn man diese Zahlen mit den Zahlen des erstgenannten Verfahrens vergleicht, so ergibt sich, daß bei der zweiten Berechnungsart die Unterschiede für

Cervix Ca.	2,44	-	2,42	=	0,02 Jahre
Corpus Ca	3,34	-	2,24	=	1,1 Jahre
Mamma Ca	3,12	-	2,43	=	0,69 Jahre
alle gyn. Ca	2,86	-	2,24	=	0,62 Jahre

kleiner sind, als beim ersten Verfahren.

Die in der Einleitung erwähnten Arbeiten von Strong, Penrose etc. finden also eine Bestätigung auch in Bezug auf gynäkologische Carcinome. Dabei ist besonders interessant, dass die von Penrose untersuchten Krankheiten im Bereich der Chromosomalen Störungen (Klinefelter, Turner, Mongolismus etc.) einen ähnlichen Zusammenhang zeigen.

Dies wirft die Frage auf, ob bei der Krebsätiologie vielleicht eine genetisch fixierte Mutante eine Rolle mitspielt.

Zusammenfassung

Nachdem schon früher ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Alter bei Geburt und verschiedenen Krankheiten, vor allem chromosomaler Natur (Mongolismus, Turner Syndrom etc.) bekannt war, untersuchten Theodor Abelin (Harvard University) und George K. Tokuhata (St. Jude Kinderkrankenhaus, Memphis) dieselbe Fragestellung beim Bronchialcarcinom.

Sie kamen zu folgenden Ergebnissen (s.S. 7 u. 8)

Durchschnittsalter der Mütter
des Bronchialca. Kollektivs:

28,62 Jahre

Durchschnittsalter der Mütter
des gesunden Kollektivs:

27,42 Jahre

In Erlangen wurde nun dasselbe Problem für gynäkologische Carcinome, wie Cervix, Corpus und Mammacarcinom untersucht. Die Mütter der Kranken hatten bei ihrer Entbindung ein arithmetisch errechnetes Durchschnittsalter von

Cervixcarcinom: 28,96 Jahre

Corpuscarcinom: 28,78 Jahre

Mammacarcinom: 28,97 Jahre

Zum Vergleich suchte man sich zunächst aus dem Geburtsjournal der Erlanger Frauenklinik pro Jahrgang 50 Entbindende heraus und errechnete das gewichtete Altersmittel des Gebäralters entsprechend allen 3 Carcinomarten. Das ergab für die Mütter der Cervixcarcinom Patientinnen bei Geburt ein Alter von 25,51 Jahren, Corpus Ca. Patientinnen 25,43 Jahre, Mamma Ca. Patientinnen 25,85 Jahre, alle gyn. Ca. Patientinnen 25,78 Jahre.

Gegen obiges Verfahren bestand der folgende Einwand:

Die Frauen, die früher in eine Klinik zur Entbindung kamen, stammten aus bestimmten sozialen Schichten. Diese Schichtung kann bei an Carcinom erkrankten Patientinnen nicht analog definiert werden. Deshalb wurden zum Vergleich gesunde Frauen nach dem Alter ihrer Mütter bei Geburt befragt.

Auf folgendes wurde geachtet:

- 1) dass die Frauen denselben Jahrgängen angehörten
- 2) dass ungefähr die gleiche Jahrgangsbesetzung bestand, wie bei den Kranken.

Wir fanden bei einer arithmetischen Durchschnittsberechnung ein Geburtsalter der Mütter von nicht an Ca. erkrankten Frauen von 26,54 Jahren. Die Differenz zu dem Alter der Mütter bei Ca. Trägerinnen machte 2,25 Jahre aus. Der Unterschied bei den Trägerinnen von

Cervix Ca.: machte 2,42 Jahre aus

bei Corpus Ca. 2,24 Jahre

bei Mamma Ca.: 2,43 Jahre

Schlußfolgerung:

Da sowohl nach dem zuerst erläuterten Verfahren, als auch nach dem zweiten in etwa die gleichen statistisch gesicherten Ergebnisse erzielt wurden, dürfen wir annehmen, daß ein Zusammenhang zwischen hohem mütterlichem Alter und der Bereitschaft der Töchter an einem gynäkologischen Carcinom zu erkranken besteht.

Literatur:

- 1) LEONELL C. STRONG: Prospections of a survey of human cancer, based upon the concept of parental age.
Yale Journal of Biology and Medicine, Band 26 November 1961
- 2) L.S. PENROSE: Recent advances in human genetics, Boston 1961
Churchill-Verlag, London.
- 3) B. MAC MAHON, V.A. NEWILL: Birth characteristics of children dying of malignant Neoplasms.
Journal of the National Cancer Institute, Band 28, No. 1, Januar 1962, Seite 231 bis 239.
- 4) G.ABELIN, K! TOKOHATA : Maternal age at birth and susceptibility to lung cancer.
The Lancet 1965, Seite 1121
- 5) Statistik des Deutschen Reiches 1927
Band 402, I und II
- 6) Statistik der BRD. Bände 101, 122, 147, 173, 194, 228 und 252
- 7) Geburtshilfliches Archiv der Universitäts-Frauenklinik, Erlangen;
Bände 1877 bis 1938
- 8) Gynäkologisches Archiv der Universitäts-Frauenklinik Erlangen
Bände 1960 bis 1966.
- 9) A.Linder: Statistische Methoden, Birkhäuser Verlag,
Basel - Stuttgart; 4. Auflage 1964
- 10) Geigy-Tabellen

Herrn Professor Dr. K. G. Ober danke ich dafür,
dass ich an seiner Klinik arbeiten und Einblick
in das Krankenblattarchiv nehmen durfte, sowie
für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Professor Dr. Dördelmann möchte ich für
die freundliche Überlassung des Themas, die Übernahme
des Referates und für die Ratschläge bei der Ab=
fassung danken.

Besonderen Dank bin ich auch Herrn Dr. Reus schuldig,
der mir bei der Ausarbeitung und Auswertung jeder=
zeit äusserst behilflich war.

Lebenslauf

Am 25.10.1942 wurde ich, Helmut Eckert, als zweiter Sohn des Küfermeisters Heinrich Eckert und seiner Ehefrau Else Eckert, geb. Hertlein, in Edelfingen geboren. Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit. Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Edelfingen. 1952 wechselte ich an das Deutschordengymn. Bad Mergentheim, wo ich 1963 das Abitur bestand. Im selben Jahr begann ich das Medizinstudium an der Universität Erlangen. Im März 1966 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Das klinische Studium begann ich in Hamburg, wechselte nach Innsbruck und beendete es im Juli 1969 mit dem Staatsexamen in Erlangen. Danach begann ich an der Techn. Universität München ein Ergänzungsstudium der Kybernetik und Informationsverarbeitung.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
